Über ein malignes Neuroglioblastom der Nebenniere.

JUN 22 1921

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfaßt und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Kurt Schott
approb. Arzt aus Seelingstaedt (Sachsen)
z. Z. Oberarzt d. R.

MÜNCHEN 1917.
RUDOLPH MÜLLER & STEINICKE.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Herr Professor Dr. Borst.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153312_0280

Die Nebennieren sind spät erst in das Bereich der Forschung und damit in den Vordergrund pathologischen Interesses getreten. Zum ersten Mal von Eustachius beschrieben, konnte in letzer Vergangenheit Hyrtl in seinem Lehrbuche der Anatomie des Menschen noch schreiben: „Die unbekannte Funktion der Nebenniere sichert dieses Organ vor lästigen Nachfragen in der Heilwissenschaft." Erst mit Addison's berühmter Entdeckung (1855) begann man normale und pathologische Anatomie, Phylogenie und Ontogenie genauer zu erforschen und, auf dem Wege über das Experiment und die physiologischen Forschungsmethoden, Klarheit zu gewinnen über die Funktion dieses rätselhaften Organes und seine Wichtigkeit für den tierischen Körper.

Die physiologische Bedeutung der Nebenniere ist in grundlegenden Arbeiten der letzten Jahrzehnte für den Markanteil sichergestellt, für den Rindenanteil ihrer endgültigen Klärung nähergebracht worden. Auch die normale und pathologische Anatomie hat für die Erkenntnis wichtige Arbeit geliefert. Zu den Gebieten, die noch der Klärung bedürfen, gehört eine gewisse Art von Geschwülsten des Markanteils, von denen eine in dieser Arbeit besprochen und beschrieben werden soll.

Es ist unmöglich bei der Abhandlung eines pathologischen Prozeßes der Nebenniere an der Entwicklungsgeschichte dieses Organs vorüberzugehen. Gerade für jene Gruppe von Geschwülsten, denen mein Fall zugezählt werden muß, sind die Vorgänge bei der Entwicklung des Organes von ausschlaggebender Bedeutung.

Es ist schon längst bekannt, aus welch grundverschiedenen Gewebsteilen dieses scheinbar einheitliche Organ aufgebaut und wie jung noch ihre Verschmelzung, so wie wir sie beim Menschen kennen, in der phylogenetischen Entwicklungsreihe ist. Diese beiden Anteile, in der deskriptiven Anatomie Rinde und Mark benannt, deren ersterer durch den Gehalt seiner Zellen an lipoiden Körpern, deren letzterer durch die Eigenschaft seiner Zellen, sich mit den Salzen der Dichromsäure braun zu färben (Henle), charakterisiert ist, sind bei den Fischen überhaupt noch von einander getrennt. Bei den Amphibien finden wir die beiden Gewebshälften bereits in unmittelbarer Nachbarschaft liegen, die Vögel zeigen eine Durcheinanderflechtung der wohlcharakterisierten Gewebsanteile, und die Säugetiere endlich besitzen das Organ wie wir es beim Menschen kennen, nämlich das zentral gelegene Mark allenthalben von der peripher gelegenen Rinde umgeben.

Balfour gebührt das Verdienst, in einer 1878 erschienenen Biographie, als Erster auf die so grundverschiedene Herkunft

und physiologische Bedeutung der beiden Gewebsteile hingewiesen zu haben. Von ihm stammen die auch noch heute gültigen Benennungen der beiden Gewebe, wobei zu bemerken ist, daß die in der Nebenniere vereinten nur Teile von zwei entsprechenden Systemen sind; das aus lipoidhaltigen Zellen bestehende nannte er Interrenalorgan (Zwischenniere), das aus chromaffinen zusammengesetzte das Suprarenalorgan. Wie sie bei den Fischen getrennt, bei den Amphibien genähert, bei den Säugern ineinander verkapselt liegen, so sehen wir sie bei der Entwicklung des Menschen noch einmal denselben Weg durchlaufen.

Wiesel, Kohn, Soulié, Poll sind die Autoren, denen wir hauptsächlich unsere heutige Erkenntnis über die entwicklungsgeschichtlichen Vorgänge verdanken. Ueber den Ursprung der Zwischenniere herrschen noch Meinungsverschiedenheiten, die Entwicklung des Suprarenalorgans scheint sichergestellt, nämlich aus dem Sympathikus.

Das Interrenalorgan und mit ihm die Nebennierenrinde leitet die Mehrzahl der Forscher ab von Mesoderm und zwar seinem ventralen, nicht segmentierten Abschnitt. Hier bilden sich in der Zwischennierenregion (Poll) des Coelomepithels die sogenannten Zwischennierenknospen, welche sich, nach Ausbildung eines Zellstieles, vom Epithel loslösen.

Diese anfänglich getrennt und asymmetrisch gelegenen Knospen verschmelzen bald zu einem an der medialen Seite des Wolffschen Körpers gelegenen diffusen Zellhaufen. Dieser bekommt eine zarte Kapsel, liegt frei im Bindegewebe, ist durch Gefäßreichtum ausgezeichnet und besteht aus rundlichen, gleichförmigen Zellen mit großem Kern und wenig Protoplasma, welche sich allmählich, in Stränge geordnet, zur Nebennierenrinde umwandeln. Die zu diesem Prozeß nicht verwendeten Zellen der Zwischennierenzone bilden sich zum Teil zurück, zum Teil entwickeln sie sich zu jenen als Beizwischennieren (Poll) bezeichneten und an vielen Stellen des Körpers gefundenen Gebilden.

Das Mark der Nebenniere entwickelt sich als ein Teil jenes Gewebes, welches wir nach Balfour Suprarenalorgan oder auf Grund seines morphologischen Verhaltens „phäochromes System" (Poll) nennen. Dieses entstammt derselben Anlage, aus dem sich das symmetrische Nervensystem entwickelt, ist also ektodermaler Herkunft. Die spezifischen Zellen beider Gewebe lassen sich ableiten aus einer gemeinsamen Mutterzelle. Diese, von Wiesel „sympathische Bildungszelle", von Poll „Sympathogonie" genannt, geht nach Kohn und Held aus den embryonalen Zellen der Spinalnerven*), nach Wiesel aus Teilen des Zentralnervensystems, speziell der Spinalganglien hervor. Es ist eine kleine Zelle von 4—6 μ Durchmesser mit großem, chromatinreichem, stark tingiblem Kern und geringem Plasma. Aus dieser Mutterzelle entwickelt sich auf

*) Embryonalen Neurocyten.

der einen Seite über das Stadium der Sympathoblaste die sympathische Ganglienzelle mit Nervenfaser und die „periphere Glia"-Zelle, deren Existenz seit Held's Arbeit mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden darf, auf der andern Seite über das Stadium der Phäochromoblaste die spezifische Zelle des Phäochromen-Systems, — der Phäochromocyt (Poll). Diese letztere Entwicklungsreihe, die zur chrombraunen Zelle, hat man neben jener zur nervösen Zelle sowohl in den Bauchgeflechten als in dem Grenzstrang beobachten (Kohn): die durch hellere Färbung und Anordnung in netzartige Stränge charakterisierten Phäochromoblasten bilden hier und da größere Körper, die nach Umwandlung ihrer Zellen zu Phäochromocyten bestehen bleiben und die nach Kohn genannten Paraganglien bilden.

In der 6. Woche des Embryonallebens hat Wiesel den Anfang des Vorganges gesehen, in Verlauf dessen das Paraganglion suprarenale (Mark der Nebenniere) in die Rinde verlegt wird: es beginnt die Einwanderung der Sympathogonien (sympathische Bildungszellen) aus der medial gelegenen Sympathikus- in die Rindenanlage.

Einzelne Zellhaufen von 4—6 Sympathogonien (Sympathikusballen Poll's, Markballen Wiesel's) wandern durch die zarte Kapsel der Rindenanlage hindurch, begleitet und verbunden durch bündelweise angeordnete zarte Nervenfasern. Diese Zellhäufchen gelangen allmählich ins Zentrum, drängen die Rindenzellen auseinander und bilden einen kompakten Körper, dessen Zellen sich zum weitaus größten Teil zu Phäochromoblasten und später zu Phäochromocyten mit der charakteristischen Braunfärbung entwickeln. Dieser letztere Vorgang geschieht zwar schon im vierten Monat, trotzdem sehen wir die Einwanderung von Sympathogonien bis zur Geburt, ja es dauert das Nachwachsen des Bildungsmaterials die ganze Kindheit hindurch bis zur Pubertät (Wiesel) fort.

Das wäre in großen Zügen der heutige Stand unserer Kenntnisse über die Entwicklung der Nebennieren und der ihren Teilen entsprechenden Systeme.

Da nun die beiden Bestandteile der Nebenniere entwicklungsgeschichtlich u. morphologisch vollständig von einander verschieden sind, ist es nötig bei allen pathologischen Prozeßen zuerst die Frage aufzuwerfen: gehen sie von der Rinde oder vom Mark aus? So tun wir es auch bei der Betrachtung der Geschwülste der Nebenniere. Hier lautet die Frage: mit welchem Teil, Rinde oder Mark, vereinbart sich der morphologische Charakter einer Geschwulst? Und von welchem können wir sie genetisch herleiten?

Ich will von einer näheren Beschreibung der Tumoren, die wir genötigt sind von der Rinde, und entsprechend außerhalb der Nebenniere vom Interrenalorgan überhaupt herzuleiten, absehen im Hinblick auf die Geschwulst, die mir zur Beschreibung vorliegt

und deren Herkunft aus dem sympathischen Anteil der Nebenniere ich im Folgenden belegen will.

Wenn wir die möglichen Bestandteile betrachten, aus welchen sich das Parenchym der eigentlichen Geschwülste des Markes und der übrigen Paraganglien zusammensetzen kann, so finden wir folgende Zellarten. Diese, herstammend von dem Neuroektoderm (den Neurogliocyten Held's) bilden nur die verschiedenen Alters- und Differenzierungsstufen einer Zelle, nämlich der sympathischen Bildungszelle oder Sympathogonie. Diese entwickelt sich, wie bereits erwähnt, über die Zwischenstufe der Phäochromoblaste zum Phäochromocyten oder über die Sympathoblaste zur sympathischen Ganglienzelle, oder endlich direkt zur „peripheren Gliazelle".

Jeder dieser Zellen kann für sich blastomatös wuchern. Von jeder können Geschwülste ausgehen:

I. Es können Geschwülste zusammengesetzt sein aus den ausdifferenzierten, ausgereiften, spezifischen Zellarten

a) aus den Phäochromocyten: die phäochromen Tumoren des sympathischen und parasympathischen Gewebes (Paragangliome);

b) aus den sympathischen Ganglienzellen und den „peripheren Gliazellen": die Gangliomneurome und die Ganglioglianeurome des sympathischen Nervensystems.

Beide Geschwulstformen sind seit längerem bekannt und oft beschrieben.

II. Ferner können Tumoren zusammengesetzt sein aus den Zwischenstufen der beiden von der Bildungszelle ausgehenden Entwicklungsreihen, nämlich

a) der Phäochromoblaste

b) der Sympathoblaste.

Ausschließlich aus einer der beiden Zellarten aufgebaute Blastome sind bisher nicht beobachtet worden. Doch sind Sympathoblasten sowohl in Ganglionneuromen wie in der folgenden Geschwulst beschrieben worden und Phäochromoblasten finden sich in chromaffinen (phäochromen) Tumoren.*)

III. Endlich können Geschwülste gebildet werden aus jener undifferenzierten Zellform, aus welcher die anderen alle hergeleitet werden müssen —, der sympathischen Bildungszelle (Sympathogonie).

Diese Tumoren sind öfters schon früher beobachtet, jedoch in ihrem wahren Charakter lange nicht erkannt worden. Wegen ihres biologischen Verhaltens und des Aufbaues aus lymphocytenähnlichen Rundzellen segelten sie lange unter der Flagge der Sarkome

*) Einen überwiegend aus Sympathoblasten bestehenden Tumor hat Martius beschrieben,

(Rundzellensarkom, Lymphosarkom, gefäßreiches hämmorrhagisches Sarkom, malignes Sarkom). Später, als ihre nervöse Natur bekannt wurde und man neben den Zellen auch auf die fibrilläre Zwischensubstanz achtete, wurden sie als Gliome und Gliosarkome beschrieben, als welche sie früher schon Virchow mit einem gewissen Vorbehalt gedeutet hatte. Das Verdienst, diese Geschwülste als Abkömmlinge der sympathischen Bildungszelle erkannt zu haben, gebührt vor allem Wright, Pick und Landau. Marchand kam bereits 1891 als Erster der richtigen Deutung nahe. Dieser Gruppe von Geschwülsten muß der Tumor zugezählt werden, welchen ich weiter unten beschreiben will, wenn er auch eine Höhe der Differenzierung zeigt, die meines Wissens noch nicht beschrieben worden ist. Doch zuvor möchte ich noch einige Bemerkungen über das biologische und morphologische Verhalten dieser Gruppe einschalten.

Es handelt sich hier um Geschwülste, welche vorzugsweise dem Kindesalter angehören und von Landau überhaupt nur als in den ersten Kinderjahren vorkommend und kongenital beschrieben wurden. Daß ihr Vorkommen auch im höheren Alter als durchaus möglich anzusehen ist, betont Ribbert, indem er auf das Vorkommen von Spongioblastomen im Gehirn von Erwachsenen hinweist. In je höherem Alter diese Tumoren gefunden werden, desto höher ist ihr Gehalt an ausreifenden Zellformen und desto geringer ihre Bösartigkeit. Sie nehmen ihren Ausgangspunkt in weitaus den meisten Fällen von der Nebenniere, sonst auch von den sympathischen Geflechten des Retroperitonealspalts, vom Grenzstrang oder wie in Pick's Fall, von den Geflechten im Ligamentum latum. Daß auch viele jener bei Kindern gefundenen Rundzellensarkome der Leber hierher gerechnet werden müssen, zeigte zuerst Kretz, nachdem Wiesel das Vorkommen von sympathischen Bildungszellen an der Unterfläche der Leber nachgewiesen hatte. Besteht gleichzeitig ein solches „Sarkom" der Nebennieren, so braucht weder dieses noch jenes als Metastase, sondern beide können als selbständige Bildungen angesehen werden. Die Größe dieser Geschwülste ist sehr verschieden, von Erbsengröße (Ribbert) bis Zwei-Faust-Größe (Lapointe-Lesène) bis Kindskopfgröße in meinem Fall. Sie verdrängen, falls das Nebennierenmark ihr Ursprungsort ist, die Rinde allmählich und ersetzen sie bald. Sie bestehen aus einem oder zahlreichen, scharf von einander abgesetzten Knoten und sind charakterisiert durch die überall beobachtete Neigung zu Blutungen und degenerativen Veränderungen. Sie zeigen ihre Malignität, abgesehen von den ebenerwähnten Degenerationszuständen, durch Verwachsen mit der Umgebung und Metastasierung auf dem Blut- und Lymphwege. Auf dem Durchschnitt bekommen sie durch Blutungen, Nekrosen und Verfettungen eine bunte Färbung, die sich von einem hellen Gelb bis zu einem dunklen Braun-Rot erstreckt.

Die mikroskopische Struktur dieser Geschwül-

ste ist charakterisiert durch die Uebereinstimmung mit den Bildern bei der embryonalen Entwicklung der Ganglien des Sympathikus und des Nebennierenmarks. Dies betonte Wright besonders nachdrücklich indem er seiner Arbeit zugleich ganz vorzügliche Mikrophotogramme aus der Anlage der Nebenniere beigab, die den Bildern aus manchem unserer Tumoren auffallend ähnlich waren. Auch Pick zeigt gute Bilder aus der Nebennierenanlage entsprechend alter Schweineembryos, ferner Landau.

Die typische Geschwulstzelle ist die bereits öfter erwähnte sympathische Bildungszelle. Ihr charakteristisches Aussehen ist folgendes: spärliches Protoplasma, welches hier und da etwas mehr beträgt und fadenförmige Ausläufer zeigt oder keulenförmig ausgezogen ist. Die Größe beträgt wenig mehr als die der Lymphocyten und zeigt einen mittleren Durchmesser von 7,5 μ (Pick).*] Der Kern ist meist rundlich, seltener oval oder polygonal. Er ist mit Kernmembran versehen und intensiv färbbar, steht aber in seinem Chromatinreichtum dem Lymphocytenkern nach. Es wurden auch blaße und größere, bläschenförmige Kerne gesehen (Marchand, Hecht) und Küster beobachtete ganglienzellenähnliche Gebilde mit sehr großem Kern und deutlich polygonalem Zellleib. Derartige Zellformen sind mit einer höheren Differenzierung einzelner Sympathogonien (z. B. zu Sympathoplasten) leicht zu erklären, wie denn überhaupt Uebergangsarten zu einer höher entwickelten Geschwulstart möglich und beobachtet worden sind. Uebrigens glaubt Wiesel bei dem 2. Fall Küster's sogar an einzelne fertige Markzellen in dem Tumor denken zu dürfen. Andrerseits ist, wie Pick hervorhebt, an eine „Polymorphie der Geschwulstzellbildung" zu denken, welche natürlich wie an jeder andern Geschwulst, so auch hier vorkommen kann. Auf diese Weise lassen sich auch die ab und zu vorkommenden riesenzellähnlichen Formen denken. In dem Grenzstrangtumor Schilder's verhielten sich die ursprünglichen Ganglienzellen und chrombraunen Zellen rein passiv.

Ihr charakteristisches Aussehen bekommt nun die Geschwulst durch die Tendenz der Zellen sich zu einzelnen Zellhäufchen zusammenzuschließen und ferner dadurch, an vielen Stellen typische, zellige Kreise zu bilden von der grobschematischen Form einer Rosette. Es sei gleich erwähnt, daß diese Art von Rosetten mit jener aus Retinagliomen und sonstigen gliösen und ependymären Neubildungen gar nichts zu tun hat. Diese Neigung zu Bildung rundlicher Zellhaufen sowohl als die rosettenähnliche oder kreisförmige Anordnung von Zellen sind nach Wright, Pick und Landau nichts anderes als eine „Wiederholung physiologischer Vorgänge der Entwicklung", wo sich der prinzipiell gleiche Vorgang dieser Zellgruppierung verfolgen läßt und ein „Charakteristikum das die sympathische Bildung auch im blastomatösen Prozeß meist

*] Wiesel fand 4—6, Schilder 6—8 μ.

beibehält". Um eine Verwechslung mit den Rosetten der Gliome zu vermeiden, nennt Schilder die Bildungen, seinem Standpunkt getreu, Gliaballen; Pick bezeichnet sie richtiger als Sympathogonienkapseln.*)

Diese Zellen nun liegen in einer Zwischensubstanz über deren Natur lange gestritten worden ist. Sie wurde von vielen Beobachtern überhaupt nicht beschrieben und ist oft sehr verschieden verteilt, sodaß sie auf manchen Schnitten überhaupt nicht wahrnehmbar ist, zerfällt auch bald nach dem Tode in feinste Körnchen und hyaline Klumpen. An frischem, beziehungsweise gut konserviertem Material imponiert sie als ein überaus zartes Faserwerk (Pick) oder als ein feines Netz- oder Filzwerk (Küster). Zum Teil besteht sie aus einfachen, faserigen Zellausläufern, zumeist aber aus isolierten, feinsten Fibrillen von oft bedeutender Länge. Sie treten oft zu Bündeln von wechselnder Breite zusammen, welche häufig gestreckt oder im Bogen verlaufend, einzelne Zellhäufchen miteinander verbinden. Auch diese Bilder haben ihr Analogon in den frühembryonalen Nebennierenmark (Pick). Im Zentrum der Sympathogonienkapseln bilden die Fäserchen ein durcheinandergeflochtenes Netzwerk, dessen Fasern oft mit Zellausläufern in Verbindung stehen und zwischen den Wandzellen hindurchlaufen. Diese Fasern, welche sich nach Van Gieson lichtgelb, nach Mallory rötlich färben, wurden von Küster und Schilder für Glia gehalten. Nach Landau und Pick dagegen haben wir es hier mit einer „primitiven, fibrillären Differenzierung des Plasmas neuroektodermaler Zellen" zu tun und die Fasern dürften wohl als embryonale Nervenfasern anzusprechen sein, zumal nachdem Herxheimer neuerdings die spezifische Färbung nach der Bielschofskymethode gelungen ist.

Daß in diesen Tumoren die Bildung von embryonalen Nervenfasern beziehungsweise eine beginnende fibrilläre Differenzierung erfolgt, obgleich die Geschwulstzelle noch den indifferenten Sympathogoniencharakter bewahrt, darf uns nicht Wunder nehmen, da wir auch bei der physiologischen Entwicklung dieselben Bilder sehen nämlich bei der Einwanderung der Bildungszellen in die Rindenanlage, wo deutliche Faserbildung festgestellt ist. Diese Fasern als Glia zu deuten geht auch deshalb nicht an, weil der „Prozeß der Gliabildung erst auf einer höheren Entwicklungsstufe eintritt als sie dasjenige Gewebe zeigt, dessen Differenzierungsstufe diese Tumoren entsprechen" (Landau).

Das wären die spezifischen Elemente dieser Tumoren gewesen. Sie liegen, zu verschieden großen Feldern oder Alveolen zusammengeschlossen, in einem gefäßreichen Bindegewebsstroma. Die erwähnte Neigung zu Blutungen führt oft zu Bildern, wo ganze Alveolen von Blutkörperchen erfüllt sind und nur hier und da noch einzelne Zellen oder eine Rosette liegen. Wo Rosetten

*) Die Größe des Durchmessers der Rosetten beträgt nach Schilder 30—35, nach Wright und Pick ca, 40 μ.

zahlreich sind, geben sie dem Tumor ein typisch filigranähnliches Aussehen.

Keineswegs immer sind sämtliche gewebliche Charakteristika der Tumorart in typischer Weise vereint, oft fehlt dies oder jenes spezifische Bild. Oft fehlen Fibrillen überhaupt und es resultieren reinzellige „Sympathogoniome", welche dann oft als Sarkome beschrieben wurden. Wir müssen dann mit einer niedrigeren Differenzierungsstufe der Geschwulstart rechnen gegenüber jenen Stufen mit wohlcharakterisiertem histologischem Bild. Diese verschiedenen Stufen, besonders die Existenz des kongenitalen reinen Sympathogonioms sind nach Pick „Tatsachen, die ein Postulat unserer Auffassung erfüllen."

Die beschriebene Tumorart nennen wir heute zumeist das maligne Neuroblastom des Sympathikus. Pick schlug vor: Ganglioma embryonale sympathicum (Sympathoma embryonale), Ueber die Entstehungsweise läßt sich ein abschließendes Urteil nicht fällen. Wahrscheinlich ist, daß es sich um eine Entwicklungsstörung handelt, bei der sympathische Bildungszellen in der Nebenniere ihren normalen Zusammenhang verloren und nach Ausschaltung selbständig weiter wuchsen.*) Damit ist gut in Einklang zu bringen, daß oft beide Nebennieren betroffen werden (Landau: Systemerkrankung).

Nach der allgemeinen Charakteristik dieser Blastome will ich nun im Folgenden einen Tumor beschreiben, welcher ohne Zweifel in diese Gruppe gehört, aber infolge seiner höheren Differenzierungsstufe ein besonderes Interesse gewinnt.

Es handelt sich um einen am 26. VIII. 1916 nach fünftägigem Krankenlager auf der Seuchenabteilung eines Kriegslazaretts im Westen verstorbenen Soldaten. Klinische Diagnose: Ruhr. Die von Herrn Professor Borst vorgenommene Sektion ergab folgenden

Sektionsbefund:

Cyanose des Darmkanals, besonders des Dickdarms. Weiche, dunkelrote, wenig geschwollene Mesenteriallymphdrüsen. Keine Milzschwellung. Schwerste diffuse pseudomembranös-ulceröse hämorrhagische Colitis von der Bauhin'schen Klappe bis zum Anus. Follikuläre hämorrhagische Ileitis mit Bildung massenhafter follikulärer Erosionen. Katarrhalische Gastritis. Trockene Körpermuskulatur, trübes Herzfleisch. Frische Stauung in Leber und Nieren. Großer hämmorrhagischer maligner Tumor der rechten Nebenniere mit Metastasen in den paraortalen Lymphdrüsen der rechten Seite und drohendem Einbruch in die Vena cava inferior. Partielle Entfettung der Nebennieren. Hypostase und Oedem der Lungen.

*) Theorie Cohnheim-Ribbert.

Mikroskopisch: Tumor der rechten Nebenniere; sarkomatöses „Gliom".

Mir lag zur Untersuchung ein Präparat des Tumors und der benachbarten Organe vor, das ich nun beschreiben will.

Es handelt sich um einen über kindskopfgroßen ovoiden, im rechten Spatium retroperitoneale gelegenen Tumor. Seine Durchmesser sind 16, 10 und 8 cm groß, der längste steht senkrecht, der kleinste sagittal. Der Tumor ist mit der rechten Niere derart verwachsen, daß von dieser nur der untere Pol und Teile der Vorder- und Hinterfläche und des äußeren Randes sichtbar sind. Hinten ist er in der Ausdehnung eines Handtellers fächerartig mit dem Zwerchfell, vorn innen in 8 cm Länge mit der Vena cava inferior breit verwachsen jedoch ohne daß ein in diese Organe infiltrierend eindringendes Wachstum zu erkennen wäre. Die zum Nierenhilus führenden Gefäße und der Ureter sind nach unten aus ihrer Lage verdrängt. Die Oberfläche des Tumors ist unregelmäßig und von dunkelgrau-rötlicher Farbe, und ist mit erbsen- bis wallnußgroßen knolligen Erhebungen bedeckt. Unterhalb des oberen Pols findet sich an der Vorderseite eine unregelmäßige, rinnenförmige, querstehende Abplattung, welche vom Druck des rechten Leberlappens herrühren dürfte.

Auf einem Durchschnitt, dessen Ebene mit der Ebene des Sektionsschnittes der rechten Niere zusammenfällt, sieht man, daß die Geschwulst von der Niere durch Bindegewebszüge scharf abgegrenzt ist, und daß sie den oberen Pol desselben in querer Richtung komprimiert hat. Abgesehen davon fällt die Kleinheit der völlig normalen und an der Tumorbildung unbeteiligten Niere auf. Die Geschwulst selbst besteht auf dem Durchschnitt aus zahlreichen scharf voneinander abgegrenzten Knoten von wechselnder Größe und runder, ovaler oder vieleckiger Form. Der auf dem Durchschnitt kleinste zeigt einen Durchmesser von 1,5 cm, der Größte einen von 7,0 cm Länge. Die Farbe der Knoten wechselt von einem hellen Gelb bis zu einem dunklen Rotbraun, welch letztere Färbung von dem Reichtum an Gefäßen und vereinzelten diffusen Blutungen herrührt. Die Schnittfläche der Knoten ist glatt, derb, homogen, die Größeren zeigen im Zentrum eine etwas weiche Konsistenz. Die einzelnen Knoten sind, wie schon erwähnt, scharf von einander abgegrenzt. Das trennende Bindegewebe besteht aus festen, derben Strängen von graurötlicher Farbe und wechselnder Breite. Von der Substanz der rechten Nebenniere ist mit Sicherheit nichts mehr nachzuweisen.

Unterhalb des Abganges der Nierengefäße von den Hauptgefäßstämmen besteht ein diesen anliegendes 7 cm langes Paket von vergrößerten Lymphdrüsen. Auf dem Durchschnitt sieht man, daß die Drüsen (4 Stück) bis wallnußgröße vergrößert sind und eine teils gelbliche, teils dunkelrote Färbung haben. Sie sind ebenfalls von einander gut zu isolieren. Ihre Struktur erinnert sehr an die

des Haupttumors. Die linke Niere und Nebenniere zeigen normale Verhältnisse, ebenso ist das Pankreas makroskopisch frei von krankhaften Veränderungen. Die Aorta zeigt keine Beziehung zum Tumor.

Zur

Mikroskopischen Untersuchung

wurden aus einem mittelgroßen Tumorknoten und aus einer der Lymphdrüsen Stücke entnommen. Gefärbt wurde mit Van Gieson und Hämatoxylin-Eosin, ferner wurde die Nervenfaserfärbung nach Bielschowsky und die Neurogliafärbung nach Weigert-Bartel versucht.

Bei schwacher Vergrößerung zeigt sich der Tumor durch mehr oder minder breite Bindegewebsstreifen in größere und kleinere Abteilungen oder Alveolen zerlegt. Diese Alveolen sind meist rund, oft länglich, ja spindel- oder walzenförmig. Ihr Inhalt wird von zwei immer wiederkehrenden Bestandteilen eingenommen, nämlich zahlreichen Zellkernen und einer zwischen ihnen liegenden Zwischen- oder Grundsubstanz. Als dritter, weniger regelmäßiger Inhalt finden sich große Massen von gut erhaltenen roten Blutkörperchen.

Das Bindegewebe mit van Gieson hellrot gefärbt, zeigt mäßig viele Bindegewebskerne und hier und da Ansammlungen von Lymphocyten; ferner einen ziemlichen Reichtum von Gefäßen. Die Geschwulstzellkerne selbst, um die ein Zellleib im Allgemeinen nicht zu sehen ist, sind verschieden dicht verteilt. Oft füllten sie in großen Massen die Alveolen vollkommen aus, meistens aber liegen sie so, daß zwischen ihnen eine Zwischensubstanz deutlich wird. An vielen Stellen fällt eine charakteristische Anordnung der Zellkerne auf. Einmal liegen sie zu Zellhäufchen zusammengeschlossen dicht bei- und übereinander, wobei öfters im Zentrum ein hellerer Fleck durchschimmert, ein andermal liegen sie in unregelmäßigen, einfachen oder mehrfachen Reihen um einen Hof herum, der entweder von der Zwischensubstanz ausgefüllt ist oder völlig als Hohlraum erscheint. Diese beiden letzteren, sehr schematisch als rosettenähnlich zu bezeichnenden, Bilder sind schon bei schwacher Vergrößerung scharf von einander zu unterscheiden.*) Es werden auch Anordnungen angetroffen, wo eine einfache Reihe von Zellkernen um ein mit Zwischensubstanz erfülltes Innere kreisförmig herumliegt. Diese letzteren Bildungen trifft man auch fast ganz isoliert in Partien mit reichlicher, sonst kernarmer Zwischensubstanz an; ferner in den mit Blut erfüllten Räumen, wo ihr Zentrum dann ebenfalls mit Blutkörperchen ausgefüllt ist. Dies deutet daraufhin, daß diese Bildungen gegenüber dem schädigenden Einfluß der Blutungen resistenter sind als die übrigen kernreichen Geschwulstpartien. Vielfach trifft man auch nur Segmente derartiger Rosetten, Halb- oder Dreiviertelkreise aus ein- oder mehrfachen Reihen von Kernen an.

*) Ihren Durchmesser fand ich im Mittel 30 μ groß.

Die Zwischensubstanz, welche durch ihre Färbung wohl vom Bindegewebe zu unterscheiden ist, imponiert schon bei schwacher Vergrößerung als ein feines, maschiges oder paralleles Faserwerk. Sie liegt oft in größeren Partien inmitten von größeren Zellhaufen oder führt an einer Stelle aus ihnen heraus, um nach bündelförmigem, geradem oder gebognem Verlauf in andere Zellanhäufungen einzumünden. Oft teilt sie die Kerne in einzelne runde oder walzenförmige Abteilungen ein, das letztere besonders um größere Gefäße herum. An vielen Stellen sind die Alveolen vollkommen oder fast vollkommen von massenhaften roten Blutkörperchenansammlungen erfüllt; im letzteren Fall sind in ihnen noch Inseln von Zellhäufchen erhalten.

Bei starker Vergrößerung sieht man, daß die Zellkerne die verschiedensten Formen zeigen. Am zahlreichsten und eigentlich typisch ist ein meist runder, seltener ovaler oder polygonaler Kern, dessen Durchmesser im Mittel 5 μ mißt. Er ist meist dunkel gefärbt und zeigt keine Kernzeichnung, jedoch steht er in seinem Chromatinreichtum dem Lymphocytenkern nach. Daneben finden sich, jedoch sehr viel seltener, ovale und etwas größere Kerne von etwas blaßerer Färbung, welche ein deutliches Kerngerüst und vereinzelte Kernkörperchen aufweisen (Durchmesser ca. 7 μ). Beide Kernarten zeigen nur einen spärlichen, oft, zumal wenn sie in dichten Haufen beieinander liegen, kaum erkennbaren Protoplasmasaum. Dieser protoplasmatische Anteil der Tumorzellen ist an manchen Stellen deutlicher und zeigt hier faserige Fortsätze oder ist keulenartig ausgezogen. Ziemlich selten trifft man Zellen mit großem, blasigem Zellleib und großem Kern an, meist rund, seltener oval, welche vielleicht als Zellen aufzufassen sind, deren Entwicklung bereits in der Richtung auf Ganglien- oder Markzelle hin weiter fortgeschritten ist. Oefters sieht man riesenzellartige Bildungen mit drei bis fünf und mehr, meist randständigen, Kernen, deren Entstehung durch direkte Kernteilung man an vielen Uebergangsstadien beobachten kann. Auch sonst finden sich viele Kernzerschnürungsfiguren. Ferner sieht man auch karyokinetische, wie auch karyorhektische Figuren. Die schon beschriebenen Zellhäufchen und kreisförmigen, ovalen oder bogenförmigen Kernanordnungen (Rosetten) markieren sich, bei starker Vergrößerung, noch schärfer. Oft sieht man die Kerne neben- und übereinander in dichten Massen liegen oder segmentäre Bogenfiguren bilden.

Die Zwischensubstanz tritt bei starker Vergrößerung stärker als ein fibrilläres feines Faserwerk hervor, in dessen Maschen die Zellen zu liegen scheinen. In zellarmen Partien scheinen sich die Fäserchen oft mehr parallel anzuordnen. Oft sieht man, daß die erwähnten Ausläufer der Zellen mit dem Faserwerk in Verbindung stehen. Wenn man nun das Verhältnis der Zwischensubstanz zu jenen rosettenähnlichen Gebilden verfolgt, so sieht man zwei auffällige Unterschiede. Einmal füllt sie den von den Zellkernen begrenzten Innenraum vollständig aus, ein zweites Mal ist dieser

Innenraum frei von ihr und nur durch einen plasmatischen Saum begrenzt, welcher von den protoplasmatischen Anteilen der um ihn herum liegenden Zellen gebildet zu sein scheint. Hier kann man oft sehen, daß einzelne Zellausläufer in den Hohlraum hineinragen.

Die Färbung auf Gliafasern, der mehrere Schnitte unterzogen wurden, war negativ. Die Nervenfaserfärbung nach Bielschowsky ebenfalls. Allerdings sieht man auf den nach letzterer Methode gefärbten Schnitten einzelne schwarz tingierte Fasern im Parenchym, doch ist nicht zu sagen, daß diese Fasern nicht bindegeweblicher Natur wären. Sehr verwunderlich ist der negative Ausfall dieser Färbungen nicht, da das Material nicht von Anfang an daraufhin vorbehandelt worden war.

Die verschiedenen Bilder sind in den verschiedenen Schnitten sehr ungleich verteilt. Da, wo die rosettenähnlichen Figuren vorherrschen, entsteht ein fast filigranähnliches Aussehen des Tumors. Die Lymphdrüsen weichen in ihrer Struktur nicht wesentlich vom Haupttumor ab.

Epikrise.

Es handelt sich also um einen Tumor, welcher im rechten Retroperitonealspalt an der Stelle der rechten Nebenniere liegt. Daß er von dieser seinen Ausgangspunkt genommen hat, ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Zwar besteht auch die Möglichkeit, daß das ausgeschaltete und blastomatös gewordene Gewebe ursprünglich in den sympathischen Gebilden jener Gegenden, dem Bauchgrenzstrang, den Paraganglien oder den sympathischen Geflechten gelegen hat, aber dann hätte entweder eine Beziehung zum Grenzstrang bestehen müssen (wie in Schilders Fall), oder wenn man die paraortal gelegenen Paraganglien als Ursprungsort annehmen wollte, so hätte die Aorta bei der Größe des Tumors nicht unbeteiligt sein können. In einem Fall von Landau, wo die Entstehung in jenen Paraganglien wahrscheinlich ist, war die Aorta ganz vom Tumor umwachsen. Da nun von der Nebenniere keine Reste zu finden sind, so ist man wohl berechtigt die Nebenniere, beziehungsweise ihr Mark, als Herd der Tumorentwicklung anzunehmen, ohne es mit Sicherheit beweisen zu können.

Der Tumor war im ganzen fast verkapselt und gut abgegrenzt. Nur gegen Zwerchfell und Vena cava zeigt sich ein progressives Wachstum, indem Verwachsungen mit diesen Teilen nachgewiesen wurden. Dennoch ist ein Durchdringen mit Tumorgewebe weder des Zwerchfells noch der Venenwand bis jetzt zu sehen. Seine Bösartigkeit zeigt der Tumor durch diese Verwachsungen, durch die diffusen Hämmorrhagien und durch die Metastasenbildung in den vor der Aorta gelegenen Lymphdrüsen. Sonst sind im Körper Metastasen, nach dem Sektionsbericht, nicht gefunden worden.

Mikroskopisch erwies sich der Tumor zusammengesetzt, von dem sehr gefäßreichen Stroma abgesehen, aus zwei wohlcharakterisierten Arten von Zellen und einer faserigen Zwischensubstanz. Die eine Art von Zellen, welche an Häufigkeit überwiegt, hat die größte Aehnlichkeit mit jenen oben beschriebenen Sympathogonien oder sympathischen Bildungszellen, welche als typischer Bestandteil in jenen Neuroblastomen des Sympathikus gefunden worden sind. Neben diesen fand sich eine andere Zellart, durch größeren, helleren, von Chromatinfäden durchzogenen und mit Kernkörperchen versehenen Kern ausgezeichnet, welche ich als jene, durch höhere Differenzierung aus der Sympathogonie gebildeten, Sympathoblaste auffasse. Auffallend erscheint das an manchen Stellen häufige Vorkommen von riesenzellähnlichen Gebilden. Diese entsprechen oft ganz jenen Figuren, welche Landau auch in der normalen Entwicklung des Systems sah und von denen er eine in seiner Arbeit abgebildet hat.

Die Kerne sind oft zu charakteristischen Stellungen angeordnet. Einmal nämlich findet man Zellhäufchen von verschieden vielen Zellen gebildet, die eng neben- und übereinander liegen. Und dann trifft man Anordnungen, welche als mehr oder minder rosettenähnliche Bilder angesehen werden können. Man sah eine oder zwei Reihen von Kernen um einen Hof gelagert, einen ziemlich regelmäßigen oder verschobenen Kreis bildend; oft wurden nur Segmente solcher Figuren gesehen. Zwischen jenen Zellhäufchen und diesen rosettenähnlichen Figuren werden auch Uebergänge gesehen, so daß man beide Anordnungen als die gleichen Körper ansehen muß, nur in verschiedenen Schnittebenen, hier mehr tangential, dort mehr äquatorial getroffen.

Die „Rosetten" selbst zeigten wieder zwei auffallende Unterschiede. Bei der einen nämlich ist der von ihnen umgebene Hof angefüllt von jener faserigen Zwischensubstanz, welche in ihnen ein Filzwerk bildend, mit den randständigen Zellen durch Ausläufer in Verbindung steht und zwischen ihnen Fasern ausschickt. Die andere Art zeigt in ihrer Mitte einen Hohlraum, welcher durch einen schmalen, an den Zellen entlang laufenden plasmatischen Rand begrenzt wird. In das Innere ragen oft faserige Ausläufer hinein.

Jene in der Mehrzahl in meinem Tumor sich findenden Zellen, sowohl wie jene erstere Art von „Rosetten", zeigen die größte Aehnlichkeit mit den Gebilden, welche in der embryonalen Entwicklung des sympathischen Gewebes oft beobachtet und beschrieben worden sind und auf deren Vorkommen auch in den Geschwülsten, welche sich genetisch von dem Embryonalzustand dieses Gewebes herleiten lassen, von allen Untersuchern hingewiesen worden ist, — nämlich den malignen Neuroblastomen des Sympathikus. Ich bin deshalb

berechtigt, auch den von mir beschriebenen Tumor dieser Gruppe von Geschwülsten hinzuzurechnen.

Ich glaube aber, daß meinem Tumor gegenüber den bisher beobachteten, eine etwas höhere Differenzierungsstufe zukommt.

Zur Begründung dafür möchte ich folgende Punkte anführen:

Der erste Punkt betrifft die beschriebene zweite Art von Zellen. Es sind jene Zellen mit größerem blaßerem Kern, welcher im Gegensatz zu dem der Sympathogonie wenig chromatinreich ist, ein deutliches Kerngerüst und Kernkörperchen zeigt. Daß wir es hier mit einer der Poll'schen Sympathoblaste entsprechenden Zellart zu tun haben ist wohl als sicher anzunehmen. Und da diese Zellart eine höhere Differenzierungsstufe gegenüber der Sympathogonie darstellt, so muß auch der Tumor eine höhere Stufe gegenüber jenen haben, deren Elemente fast ausschließlich aus Sympathogonien entsprechenden Zellen bestehen.

Uebrigens ist ein vorzugsweise aus Sympathoblasten bestehender Tumor von Martius beschrieben worden.

In meinem Tumor sind diese Sympathoblasten nie am Aufbau der Zellhäufchen und „Rosetten" beteiligt.

Als zweiten Punkt der Begründung weise ich auf jene zweite Art von rosettenähnlichen Figuren hin, bei denen im Zentrum ein von plasmatischer Substanz begrenzter Hohlraum liegt.

Wir sind gewohnt bei dem Ausdruck „Rosette" zuerst an jene in Gliomen und glioblastischen Sarkomen des Zentralnervensystems vorkommenden neuroepithelialen Gebilde zu denken, und Küster, von dem die Bezeichnung „Rosette" auch für die in den embryonalen Tumoren des Sympathikus gefundenen Figuren stammt, war ja auch der Meinung, ein Gliom der Nebenniere vor sich zu haben. Später wurde die gliöse Natur dieser Küster'schen „Rosetten" aus gewichtigen embryologischen und morphologischen Gründen verneint und ihre rein neurale Natur befürwortet. Diesen letzteren „Rosetten" gehört die erste Art der in meinem Tumor gefundenen zu.

Nun fand ich aber jene zweite Art von „Rosetten" mit zentralem Hohlraum und beinahe epithelial zu deutender Anordnung der Kerne. Hier ist die Aehnlichkeit mit gliomatösen Bildungen ohne Zweifel viel größer als bei der ersteren Art, mit dem durch Faserwerk ausgefüllten Zentrum. Ich verweise nur auf jene rosettenähnlichen Bildungen, in den glioblastischen Sarkomen der Retina, von denen Borst in Aschoff's Lehrbuch eine gute Abbildung bringt. Da ist eine Aehnlichkeit unverkennbar.*)

Nun ist an sich das Vorkommen von Vorstufen gliabildender Elemente in den Neuroblastomen des Sympathikus nicht verwunderlich. Tritt doch bei den sympathischen Bildungszellen physiologi-

*) Allerdings wird deren neuoepitheliale Natur neuerdings angezweifelt.

scherweise schon sehr frühzeitig eine Teilung in spätere Ganglien- und Gliazellen auf (Held's Neuro- und Glioblasten). Nach Held beginnt diese Differenzierung schon in den Stadien, wo beide Zellarten noch gemeinsame zellige Verbände bilden. Warum soll, wie sonst nur der Neuroblast, nicht auch der Glioblast einmal in blastomatöse Wucherung geraten und die seiner Eigenart entsprechenden Figuren bilden? Könnten in meinem Tumor nicht beide Nüancen der Bildungszelle zur Geschwulstbildung erweckt worden sein? Mit allem Vorbehalt wären demnach die zwei verschiedenen Rosettenfiguren als Vorstufen neuraler und gliöser Differenzierung in dem zu blastomatöser Wucherung entarteten Bildungsgewebe des Sympathikus zu betrachten. Daß die einzelnen Bilder uns nicht eindeutig und klar vor Augen liegen ist in dem unausgereiften, embryonalen Zustand des Gewebes begründet.

Wie dem auch sei, auch dieser Punkt spricht für die höhere Differenzierungsstufe meines Tumors gegenüber den bisher beschriebenen.

Als dritten Punkt endlich führe ich an das höhere Alter des Geschwulstträgers, denn es hat sich bei allen bisher beobachteten Tumoren dieser Art gezeigt: je älter der Patient war, eine desto höhere Differenzierung zeigte das Gewebe der Blastome. Daß auch folgendes Gesetz für diese Tumoren gelte: je älter der Träger desto geringer die Malignität, kann ich angesichts meines Tumors nicht sagen.

Was nun zum Schluß die faserige Zwischensubstanz betrifft, so wage ich es nicht, darüber ein Urteil abzugeben. Die strittige Frage war bisher: Nervenfaser oder Gliafaser? Abgesehen davon, daß die spezifischen Färbungen negativ waren, kann es sich ja nur um eine embryonale Faserbildung handeln, um eine „recht primitive fibrilläre Differenzierung des Plasmas neuroektodermaler Zellen" (Landau). Denselben Vorgang sehen wir ja auch in der embryonalen Entwicklung. Wer wollte mit Sicherheit behaupten: hier Nervenfaser, dort gliöses Faserwerk. Wohl hat Herxheimer für seinen Tumor das Faserwerk nach der Bielschowskymethode spezifisch färben können, demgegenüber muß man aber auf die vielfachen Misch- und Uebergangsformen dieser Geschwülste hinweisen.

Sicher ist nur zu sagen, daß das Vorhandensein des Faserwerkes eine gewisse Differenzierungshöhe des Blastomgewebes voraussetzt, wird doch die Fibrillenbildung nicht immer in den Geschwülsten der sympathischen Bildungszelle angetroffen.

Ob demnach in meinem Tumor das Faserwerk als embryonale Nervenfaser, als embryonale Neuroglia oder als Mischung von Beiden angesehen werden muß, bleibt eine offene Frage.

Wenn meine Deutung der Struktur des Tumors die Richtige wäre, könnte er als ein malignes Neuroglioblastom des

sympathischen Anteils der Nebenniere bezeichnet werden.

Literaturübersicht.

Wenn wir nun noch kurz die bisherige Literatur über unsere Geschwulstgruppe überblicken, so finden wir, daß diejenigen Autoren, welche auf den embryologischen Forschungsergebnissen Kohns, Wiesel's und Wright's fußend, erst in jüngster Zeit die malignen Neuroblastome des Sympathikus als von den sympathischen Bildungszellen ausgehend erkannten, eine ganze Reihe von früher beschriebenen malignen Tumoren der Nebennieren und der Leber hierher rechnen. Es sind dies (nach Landauer und Herxheimer) übereinstimmend als bösartige, zu Nekrosen und Blutungen neigende und aus rundlichen, lymphocytenähnlichen Zellen aufgebaute Geschwülste, welche gewöhnlich von der Nebenniere ausgehen sollen und den Sarkomen zugerechnet werden (Rundzellensarkome, Lymphosarkome, gefäßreiche oder hämorrhagische Sarkome). Die nachträgliche Beurteilung ist, auch wenn eine fein granulierte Substanz miterwähnt wird, natürlich sehr schwierig. Die Tumorknoten in Leber, Pankreas, Lymphdrüsen wurden zumeist als metastatisch angesehen. Derartige Geschwülste wurden beschrieben von: Parker (1880), Dalton (1885), Gade, Pepper, de Ruyter (1890), Sopetoff 1896, Heaton (1898), Pitt (1898), Orr (1900), Amberg (1904), Bruck (1905), Richards (1905), Hutchinson (1909) Tilleston und Wolbach (1908), Hecht-Haberfeld (1909), Shukowsky (1909).

Inzwischen war 1891 eine Arbeit von Marchand erschienen, in der er bei einem neun Monate altem Kinde einen kirschgroßen Tumor der rechten Nebenniere beschrieb, welcher aus einer feinstreifigen Grundsubstanz und protoplasmaarmen Rundzellen bestand. Als Erster wies er auf die Möglichkeit hin, daß die Geschwulst aus unreifen Zellen des Sympathikus bestünde. „Die Beschaffenheit des Gewebes ist so ähnlich fötaler Gehirnsubstanz, andererseits aber auch der des Sympathikus des Fötus, daß die Geschwulst meiner Ansicht nach nur von dem Sympathikusanteil der Nebenniere herzuleiten ist. Die Zellen befinden sich in einem indifferenten Stadium und es ist wohl denkbar, daß sich im Laufe des späteren Lebens, wenn dasselbe erhalten geblieben wäre, deutlich Ganglienzellen aus einem Teile derselben entwickelt haben würden. Andererseits könnten bei zunehmender Wucherung der Geschwulst die indifferenten Zellformen so sehr überhand nehmen, daß das Bild eines kleinzelligen Rundzellensarkoms bestände".

Diese Hypothese Marchand's wurde gestützt durch die Arbeiten Kohn's und Wiesel's, durch welche die Herkunft der Paraganglien, mithin auch der Marksubstanz der Nebenniere aus den indifferenten Zellen der Sympathikusanlage nachgewiesen wurde. Die Einwanderung der neuroektodermalen Bildungszellen des Sympathikus in die epitheliale Rindennebenniere kann seitdem als bewiesen angesehen werden (Landau).

Auf diese Bildungszellen des Sympathikus führte 1902 Kretz als Erster jene oben erwähnte Gruppe von Rundzellensarkome der Leber und Nebennieren des kindlichen Alters zurück. H. Merkel betont, daß hier die Lebertumoren als gleichzeitige autochthone Bildungen angesehen werden können, nachdem Wiesel Gruppen von Bildungszellen an der Unterfläche der Leber gefunden hatte.

Eine neue Gruppe umfaßt jene Autoren, welche ihren Vorgänger in Virchow haben und diese Geschwülste als Gliome auffassen. 1864 beschrieb Virchow knotige Hyperplasien des Nebennierenmarkes, welche er „nur mit einer gewissen Zaghaftigkeit" als Gliom auffaßt. 1905 beschrieb Küster zwei Fälle von Nebennierentumoren bei einem 14 Wochen alten Kind und einem Mann. Der erstere Tumor bestand aus protoplasmaarmen Zellen mit runden, chromatinreichen Kernen und einer feinfaserigen Zwischensubstanz. Die Zellen lagen sehr auffallend in einer rosettenartigen Weise angeordnet, deren Zentrum von dem Faserwerk ausgefüllt war. Im zweiten Fall fielen außerdem noch riesenzellen- und ganglienzellenartige Gebilde auf. Die fibrilläre Zwischensubstanz färbte sich anders als das Bindegewebe. Küster faßte seine Tumoren als Gliome und das Faserwerk, trotz negativer Gliafärbung, als Glia auf. Er erklärte dies aus der Beziehung der Nebenniere zum Sympathikus und betrachtete die Entstehung von Gliomen im Nebennierenmark als einen „entwicklungsgeschichtlichen Irrtum".

Zu dieser Arbeit Küsters macht Wiesel in demselben Band von Virchow's Archiv folgende Bemerkungen: Die Tumorzellen entsprächen durchaus den von Wiesel 1902 beschriebenen sympathischen Bildungszellen im Nebennierenmark, und auch die Rosetten habe er schon 1900 beschrieben und Markballen genannt. Er halte die Tumoren also für Geschwülste aus diesen Bildungszellen.

Den zweiten Fall Küsters halten Landau und Herxheimer wegen des Alters des Patienten nicht für ein typisches malignes Neuroblastom, sondern für eine Uebergangsform zu den ausgereiften Tumoren des Nervensystems.

Ebenfalls als Gliome im Sinne Küsters faßten Lapointe und Lesène einen malignen Tumor der linken Nebenniere eines 19-jährigen Mädchens ähnlicher Struktur auf. Ribbert stimmte dieser Deutung zu.

1909 veröffentlichte Schilder einen bohnengroßen Tumor des Bauchgrenzstranges mit allen Zeichen von Malignität. Er findet lymphocytenähnliche Elemente, ein fein fibrilläres Netzwerk, rosettenähnliche Figuren und zahlreiche Hämorrhagien. Ganglien- und chromaffine Zellen verhalten sich passiv. Die Fasern hält Schilder für Glia; Bindegewebe lehnt er aus tinktorellen, Nervenfasern aus morphologischen Gründen ab. Die Rosetten, die er Gliaballen nennt, entsprechen nach ihm nicht den Wiesel'schen Markballen, eher noch den aus der Literatur bekannten „Rosetten". Er nannte seinen Tumor ein „malignes Gliom" und führte ihn auf versprengte Keime mit gliabildenden Fähigkeiten zurück.

Eines war durch Schilder bewiesen: die neuroektedermale Natur dieser Geschwülste, erstens durch die Färbung, welche mesodermale Gebilde ausschloß, und zweitens durch die Entstehung seines Tumors im Sympathikus.

Es kommen nun die Autoren, welche die zu unserer Geschwulstgruppe gehörenden Fälle als echte Neurome auffaßten, fußend auf den erwähnten morphologischen Arbeiten über die Entwicklung des sympathischen Gewebes.

Alezays und Imbert beschrieben 1907 einen nußgroßen, zwischen Mastdarm und Steißbein gelegenen malignen Tumor bei einem 6jährigen Knaben, mit lymphocytenähnlichen Zellen, feiner fibrillärer Grundsubstanz und Rosetten. Sie leiteten ihn ab von der Glandula coccygea, von sympathischen Bildungszellen ausgehend.

1910 beschrieb Wright 4 eigene Fälle, von denen jedoch nach Landau und Herxheimer nur 2 hierher gehören. Von diesen beiden betrifft der erste beide Nebennieren, der zweite war multipel, ohne daß ein primärer Herd nachgewiesen wurde. Nachdem Wright auf die Identität der Tumorzellen mit sympathischen Bildungszellen hingewiesen hat, betont er als Erster, daß Figuren, welche den Küster'schen Rosetten äußerst ähnlich sind, in der embryonalen menschlichen Nebenniere und im embryonalen Sympathikus zu beobachten sind. Ebenso entsprechen die Fibrillen der Tumoren durchaus den Fibrillen der embryonalen Anlage. Er unterstützt seine Meinung durch ausgezeichnete Mikrophotogramme. Wright leitet die Tumoren aus „Neurocyten" des Sympathikus und nennt sie „Neurocytome" oder „Neuroblastome". Da indifferente Nervenzellen wandern können, können die Tumoren überall vorkommen. Gegen die Auffassung der Tumoren als Gliome spricht auch das färbliche Verhalten der Fasern.

1911 reihten Pick und Bielschowsky unsere Tumorgruppe in ein von ihnen ausgearbeitetes System der Neurome ein und zwar in die Gruppe der „unausgereiften Neurome". Ueber die Genese stimmten sie den Ansichten Wrights bei, wollten aber dessen Benennungen umgeändert wissen in „Ganglioma sympathicum embryonale", um dadurch die Abhängigkeit vom Sympathikus mehr zu unterstreichen. In ihrem System weisen sie die Geschwulst in eine Reihe mit dem Marchand'schen Neurocytom, mit den Neuroinomen Verocays und der tuberösen Hirnsklerose ein.

Als Ganglioma embryonale sympathicum, oder Sympathoma embryonale bezeichnet Pick einen Tumor, den er 1912 beschreibt Es handelt sich um eine Geschwulst des Uterus mit zahlreichen Metastasen in den benachbarten Organen bei einem $2^1/_2$ Jahre altem Kind. Die Struktur entspricht ganz der oft beschriebenen dieser Tumoren. Der Ursprung des Tumors „muß in embryonal ausgeschaltetem Material derjenigen Sympathogonien gesucht werden, die die reichen sympathischen Ganglien des Beckenplexus hervorgehen lassen."

Pick betont nochmals ausdrücklich, daß die Struktur dieser

Geschwulstklasse durchaus den Bildern entspricht, wie wir sie bei der Entwicklung des Sympathikus sehen und belegt dies durch eigene Forschungen und entsprechende Abbildungen. Die rosettenähnlichen Figuren nennt er Sypathogonienkapseln. Für das Faserwerk sei die Anordnung in Bündeln charakteristisch. Diesen Umstand, den Gliaelemente nie zeigen, und daß sich die Fasern nach der Mallory'schen Phosphorwolframsäure: Hämathoxylinmethode rötlich wie Nervenfasern und nicht blau wie Neuroglia färben, führt Pick gegen die Deutung der Tumoren als Gliome an

B. Fischer stellte in Frankfurt einen doppelseitigen Tumor der Nebennieren vor, welchen er als aus den sympathischen Bildungszellen der Nebennieren zusammengesetzt auffaßte. Es bestanden massenhaft Metastasen.

Ebenfalls 1912 veröffentlichte Landau eine größere Arbeit über „Die malignen Neuroblastome des Sympathikus". An der Hand von drei Fällen bespricht er eingehend das allgemeine biologische Verhalten dieser Tumoren und in einer „Onkologischen Klassifizierung" ihr Verhältnis zu andern Tumoren des Sympathikus sowie ihre Stellung im System der neuroektodermalen Geschwülste. Er verwirft ihre Deutung als Gliome und betont ebenfalls eindringlich die Analogie dieser Tumoren mit den Entwicklungsstadien des Sympathikus inbezug auf das Strukturbild. Die Fasern hält er für embryonale Nervenfasern, wenn auch in ihrer Anordnung durch den blastomatösen Wachstumsmodus gestört. An der Hand seiner drei Fälle kann er zeigen, daß die Differenzierungshöhe der Tumoren mit dem Alter des Trägers zunimmt. Er betont eindringlich die Uebergänge zwischen den einzelnen Tumoren. An Stelle der von Pick und Bielschowsky vorgeschlagenen Benennung möchte er die von Wright angegebene Bezeichnung „Neuroblastom" mit Hinzusetzung von „sympathicum" angenommen wissen.

1913 beschreibt Martius einen sehr interessanten Fall. Es handelt sich, bei einem $2^1/_2$jährigen Knaben, um einen mit dem Halssympathikus in Zusammenhang stehenden Tumor von ausgesprochener Bösartigkeit, der zum größten Teil aus Zellen bestand, welche als Sympathoblasten gedeutet werden mußten. Sympathogonien entsprechende Elemente waren nur vereinzelt zu finden. Diese höhere Differenzierung zeigte sich auch in der Ausbildung der fibrillären Zwischensubstanz, die deutlich Bündel, Stränge und verflochtene Zöpfe bildete. Außerdem fand sich im Zusammenhang mit diesem Tumor ein Kleinerer. Dieser war durch hochdifferenzierte Zellen charakterisiert, welche atypischen Ganglienzellen glichen. In der Zwischensubstanz fanden sich ausgebildete Nervenstränge. Dieser Geschwulstknoten war durchaus gutartig. Er bestätigte also die Ansicht, daß die Malignität dieser Tumoren mit zunehmender Gewebsreife abnimmt. Die erste Geschwulst faßt Martius als einen malignen Sympathoblastentumor, die zweite als ein gutartiges Ganglienneurom auf.

Ebenfalls dem Jahre 1913 gehört eine Arbeit Herxheimers

über die Tumoren des Nebennierenmarks an. Er bespricht eingehend die drei spezifischen Geschwulstarten, ausreifende und ausgereifte, nämlich die Neuroblastome und die Ganglienneurome und Paragangliome, sowie ihre Literatur. Am Schluß bringt er einen eigenen Fall: ein Neuroblastoma sympathicum der rechten Nebenniere mit Metastasen in Leber, Duodenum und Lymphdrüsen. Mikroskopisch fand er die typische Struktur: Zellen, welche vollständig mit Sympathogonien übereinstimmen, Rosetten und fibrilläre Zwischensubstanz. Auf die Letztere bezieht sich das Besondere seines Falles. Er fand neben feinsten Fasern, welche sich „als ein nach Bielschowsky noch nicht färbbares offenbares Nervengrundelement erwies", andere Fasern in sehr großer Zahl und an vielen Stellen, welche sich „nach Färbung und Morphologie als deutliche Nervenfasern erkennen ließen". Das Wichtigste der Beobachtung war demnach „der zum ersten Mal positiv gelungene Nachweis, daß es sich bei diesem Neuroblastoma in der feinen fibrillären Struktur um feinste Nervenfasern handelt". Aus weiteren morphologischen Ueberlegungen schließt Herxheimer, daß sich „hier eine Nervenfaserbildung auf dem Wege von Zellketten von Schwann'schen Scheiden ausschließen läßt", und es muß angenommen werden, „daß diese feinsten Nervenfasern den Sympathikusbildungszellen selbst als Neuroblasten ihren Ursprung verdanken". Zur Nomenklatur spricht sich Herxheimer für die Landau'sche Benennung Neuroblastoma sympathicum aus; eventuell könnte man auch den Ausdruck Sympathogonoma verwenden.

Als letzten Autor erwähne ich Ribbert. In der Neuauflage seiner „Geschwulstlehre" gibt er seine und seines Schülers Küster Annahme, es handele sich bei diesen Neubildungen um Gliome, auf und wendet sich der neuen Auffassung der Ableitung von den Bildungszellen des Sympathikus zu. Er führt eine weitere Beobachtung an, ein Neuroblastom in der Marksubstanz der linken Nebenniere eines zweitägigen Kindes. Die mikroskopische Struktur wies keine Besonderheiten auf.

Zum Schluße meiner Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Borst für die Zuweisung des Falles und die Uebernahme des Referates, sowie Herrn Privatdozent Dr. Huck für die Unterstützung bei der Bearbeitung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Benutzte Literatur.

Alezays und Imbert, cit. nach Herxheimer.

Borst: Echte Geschwülste in Lehrbuch der Pathologischen Anatomie, hrsg. von Aschoff, III. Aufl. 1913.

B. Fischer: Münch. med. W. 1911, Nr. 42, pag. 2244.

Goldzieher: Die Nebennieren. Wiesbaden 1911.

Held: Die Entwicklung des Nervensystems bei den Wirbeltieren. Leipzig 1909.

Herxheimer: Ueber Tumoren der Nebennieren. Ziegler's Beiträge, Bd. 57, H. 1, 1913.

Kohn, cit. nach Wiesel.

Kretz: Lubarsch-Ostertags Ergebn. Jahrg. 8, Abt. 2, 1902.

Küster: Ueber Gliome d. Nebennieren. Virchows Archiv. Bd. 180, H. 1, 1905.

Landau: Die malignen Neuroblastome d. Sympathikus. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 11, H. 1, 1912.

Lapointe und Lesène, cit. nach Herxheimer.

Marchand: Beiträge z. Kenntnis d. norm. u. path. Anatomie d. Glandula carotica u. d. Nebennieren. — Internat. Beiträge z. wissenschaftl. Medizin. Festschrift für R. Virchow. Berl. 1891.

Martius: Maligner Sympathoblastentumor d. Halssympathikus, teilweise ausdifferenziert zu gutartigem Ganglioneurom. Frkf. Zeitschr. f. Path. Bd. 12, H. 3, 1913.

Merkel: Die Geschwülste d. Kindesalters in Handbuch d. Path. d. Kindesalters, hrsg. v. Brüning u. Schwalbe. Bd. I, Abt. 1, Wiesbaden 1912.

Pick u. Bielschowsky: Ueber das System d. Neurome usw. Zeitschr. f. Neurologie u. Psychiatrie. Bd. 6, H. 4, 1911.

Pick: Das Ganglioma embryonale symp. Berl. klin. Woch. 1912, Nr. 1 u. 2.

Poll: D Entwicklung d. Nebennervensysteme in Handbuch d. Entwicklungsgesch. Hrsg. v. O. Hertwig. Bd. 3, Teil 1.

Ribbert: Geschwulstlehre. II. Aufl. Bonn 1914.

Schilder: Ueber das maligne Gliom d. sympath. Nervensystems. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 3, H. 2, 1909.

Virchow: Die krankhaften Geschwülste. III, 1.

Wiesel: Bemerkungen zu der Arbeit Küsters. Virch. Arch. Bd. 180, Heft 3.

Wiesel: Die Erkrankungen d. Nebennieren. Spez. Path. u. Therapie v. Nothnagel. Wien u. Leipzig, 1910.

Wright cit. nach Herxheimer, Landau, Pick.